

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/85687 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 209/12,
A61K 31/404, A61P 9/10, C07D 209/14, 209/10, 209/08,
401/04, 409/04, 403/04

(74) Anwalt: GRÜNECKER, KINKELDEY, STOCKMAIR
& SCHWANHÄUSSER; Maximilianstrasse 58, 80538
München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05278

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Mai 2001 (09.05.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 22 925.5 11. Mai 2000 (11.05.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BASF AG [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRANDEL, Roland
[DE/DE]; Birkenweg 49, 69221 Dossenheim (DE).
LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusserstrasse 15,
69115 Heidelberg (DE). KOCK, Michael [DE/DE];
Am Leutbusch 12, 67105 Schifferstadt (DE). HÖGER,
Thomas [DE/DE]; Rathenaustrasse 12, 68535 Edin-
gen-Neckarhausen (DE). MÜLLER, Reinhold [DE/DE];
Ostring 66a, 67105 Schifferstadt (DE). SCHULT, Sabine
[DE/DE]; Dr.-Eduard-Orth-Strasse 13, 67346 Speyer (DE).
HOLZENKAMP, Uta [DE/DE]; St.-Georges-Strasse 7,
67245 Lambsheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GI, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED INDOLES AS PARP INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE INDOLE ALS PARP-INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to novel indole derivatives, to the production thereof and to the use thereof as inhibitors of the
enzyme poly(ADP ribose)polymerase or PARP (EC 2.4.2.30) for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Indol-Derivate, ihre Herstellung und die Verwendung als
Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.



WO 01/85687 A1

Substituierte Indole als PARP-Inhibitoren

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Indol-Derivate, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

10

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., *J. Histochem. Cytochem.* 1983, 31; 1261-1264). Man nimmt an,

15 daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., *Nature* 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, *Adv. Radiat. Biol.*, 1984, 11, 1-69). Dabei wird

20 Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

25

Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei einer Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet

30 und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiernemann et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber

35 auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiernemann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip

40 zur Behandlung von eine Reihe von Krankheiten darstellen.

Das Enzym PARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirk-

45 samen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. *Cancer Chemo. Pharmacol.* 1988, 22, 303).

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunsuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int. J. Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

- 5 Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können
- 10 (H. Kröger et al. *Inflammation* 1995, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 342, 67-76).
- 15 Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Model für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., *Br. J. Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074).

Ebenfalls gibt es experimentelle Hinweise, daß Inhibitoren des

20 Enzymes PARP als Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus nützlich sein könnten (V. Burkart et al. *Nature Med.* 1999, 5, 314-319).

- 2-Phenylindole sind vielfach in der organischen Synthese-
- 25 Literatur beschrieben worden. Dagegen sind nur wenige Beispiele bekannt, die in 4- bzw. 7-Position Karbonsäurederivate tragen. So wurden in Kasahara et al. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* 1986, 36, 562-564 und Kasahara et al. *J. Heterocyclic Chem.* 1987, 24, 1555-1556 2-Phenylindole mit Karbonsäure bzw. Karbonsäureester-
- 30 Funktion in 4-, 5-, und 6-Position beschrieben. In Oikawa et al. *J. Org. Chem* 1976, 41, 1118-1124 wurden 2-Phenylindole mit 4- bzw. 7-Karbonsäureamid-Funktion, die jedoch noch weitere Alkyl- bzw. Aryl-Substituenten trägt, hergestellt. Am Indol weiter substituierte 7-Amido-2-Phenylindole wurden in Black et al.
- 35 Tetrahedron, 1994, 50, 10497-10508 beschrieben.

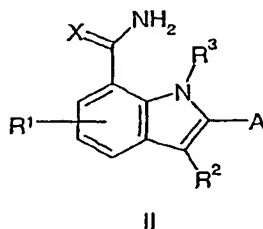
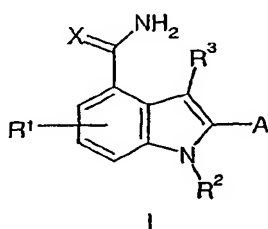
40

Die hier erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I-II sind bisher nicht beschrieben worden und sind demnach neu.

45

In der vorliegenden Erfindung werden neue Indol-Derivate der allgemeinen Formeln I und II beschrieben, die potente PARP-Inhibitoren darstellen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Indol-Derivate der allgemeinen Formel I und II



worin

X S, O und NH sein kann und

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl und

R³ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl und CONH₂, wobei jedes Kohlenstoff-Atom der Alkylketten noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl, NR¹¹R¹², COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, und

A einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem Rest R⁴ und maximal 3 Resten R⁵ substituiert sein können, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-gruppen tragen können, und

R^4 Wasserstoff und $-(D)_p-(E)_s-(F^1)_q-G^1-(F^2)_r-G^2-G^3$ bedeutet, wobei wenn A Phenyl und $p=1, s=0$, dann ist D nicht NR^{43} und R^5 nicht $NR^{11}R^{12}$ und wenn A Phenyl und $p, s = 0$, dann ist G^2 eine Bindung und R^5 nicht $NR^{11}R^{12}$, und

D S, NR^{43} und O

E Phenyl ,



$-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHSO_2-$, $-NHCOCH_2X_4$, und

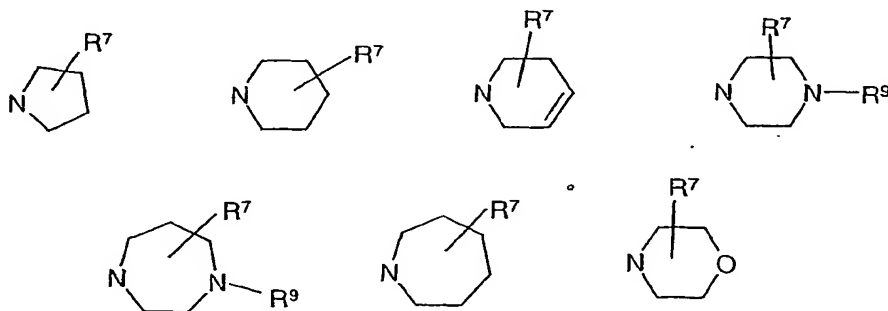
X^4 S, O oder NH bedeuten kann, und

F^1 eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8-C-Atome sein kann und

F^2 unabhängig von F^1 die gleiche Bedeutung wie F^1 besitzt,

G^1 eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefelatome auch ein oder zwei $=O$ -Gruppen tragen können, und

G^2 $NR^{41}R^{42}$ und



oder eine Bindung bedeutet und

G^3 einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten,

gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefelatome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder Wasserstoff bedeutet, und

- p 0 und 1 bedeuten kann und
- s 0 und 1 und
- q 0 und 1 sein kann und
- r 0 und 1 sein kann und
- R^{41} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, wobei jedes Kohlenstoffatom noch bis zu zwei Reste R^6 tragen kann, Phenyl, der noch maximal zwei Reste R^6 tragen kann, und $(CH_2)_t$ -K und
- R^{42} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, $-CO-R^8$, $-CO_2-R^8$, SO_2NH_2 , SO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ und $-(C=N)-NHR^8$ und
- R^{43} Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl und
- t 1,2,3,4 und
- K $NR^{11}R^{12}$, NR^{11} - C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und
- R^5 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, COR^8 , C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, Phenyl, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, CO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl, $O-C_1$ - C_4 -Alkyl, $S-C_1$ - C_4 -Alkyl, wobei jedes C-Atom der Alkylketten bis zu zwei Reste R^6 tragen kann und die Alkylketten auch ungesättigt sein können, und
- R^6 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1$ - C_4 -Alkyl

R^7 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R^{71} substituiert sein kann, und ein Amin $NR^{11}R^{12}$ oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann,

wobei die Reste R^{11} , R^{12} und R^{13} in K, R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie R^1 , und

R^{71} OH, C_1 - C_6 -Alkyl, O- C_1 - C_4 -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und

R^8 C_1 - C_6 -Alkyl, CF_3 , Phenyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R^{81} substituiert sein kann, und

R^{81} OH, C_1 - C_6 -Alkyl, O- C_1 - C_4 -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und

R^9 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, CO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl, COR^8 , CO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, SO_2 -Phenyl, und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R^{91} substituiert sein können, und

R^{91} OH, C_1 - C_6 -Alkyl, O- C_1 - C_4 -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , sein kann,

wobei die Verbindungen 4-Carboxamido-2-(1-ethylpiperidin-4-yl)-1H-indol und 4-Carboxamido-2-(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol ausgenommen sind,

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I und II, wobei

X O darstellt und

R^1 Wasserstoff ist und

alle anderen Variablen die obige Bedeutung haben.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel I und II, wobei

X O darstellt und

R¹ Wasserstoff ist und

A Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, die noch mit einem R⁴ oder maximal 2 R⁵ substituiert sein können, und

alle anderen Variablen die obige Beutung haben.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel I und II, wobei

X O darstellt und

R¹ Wasserstoff ist und

A Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, die noch mit einem R⁴ oder maximal 2 R⁵ substituiert sein können, und

R⁴ -D_p-F_{0,1}-G²-G³ mit G³ gleich Wasserstoff bedeutet, wobei wenn A Phenyl und p=1, dann ist D nicht NR⁴³ und R⁵ nicht NR¹¹R¹² und wenn A Phenyl und p = 0, dann ist G² eine Bindung und R⁵ nicht NR¹¹R¹² und

D O und NR⁴³, wobei R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl und

F C₂-C₄-Alkyl und

G² die Bedeutung wie oben hat und

R⁵ die Bedeutung wie oben hat.

Ebenfalls wird die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und II zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und

neuronalen Schädigungen beansprucht, wobei R^1 , R^2 , R^3 und X die gleiche Bedeutung wie oben hat und A Wasserstoff ist.

Die Verbindungen der Formel I und II können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I und II mesomere oder tautomere Verbindungen.

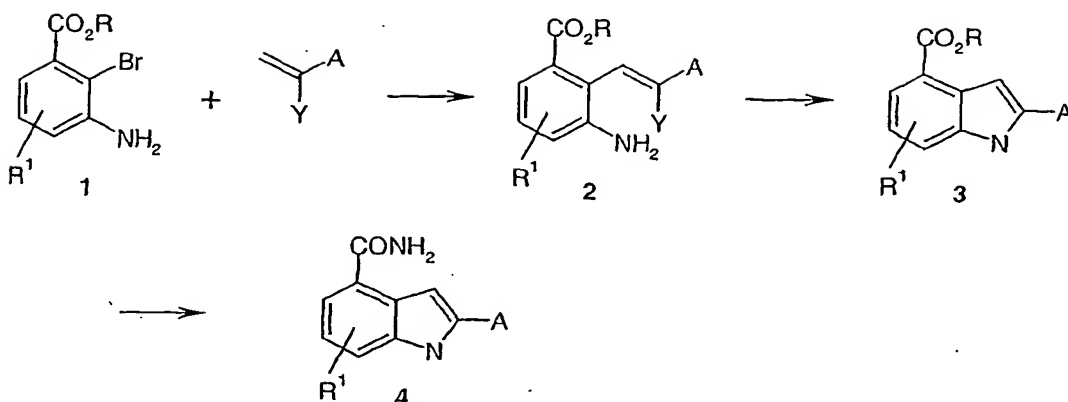
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I und II, die sich durch Umsatz von Verbindungen I und II mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die *in vivo* in Verbindungen der allgemeinen Formel I und II metabolisiert werden. Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Indol-Derivate I und II kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Die möglichen Synthesemethoden orientieren sich an den oben aufgeführten Literaturstellen. Schema 1 soll die dabei verfolgte Synthesestrategie veranschaulichen.

Ester 1 wird in einer Palladiumkatalysierten Reaktion mit einem Styrolderivat umgesetzt. Für $Y = NR_2$ erfolgt der Ringschluß zum Indol 3 unter wäßrig/sauren Bedingungen. Für $Y = H$ erfolgt der Ringschluß nach N-Tosylierung durch Palladium-Katalyse. Das Indol 3 wird durch basische Abspaltung der N-Tosylgruppe erhalten. Der Ester wird mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln, wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80 bis 130 °C, umgesetzt. Das dabei anfallende Hydrazid wird anschließend unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid 4 reduziert..

Schema 1



Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten Indol-Derivate I und II stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

Die inhibitorische Wirkung der substituierten Indol-Derivate I und II wurde mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt, wobei als Wirkmaßstab ein K_i-Wert ermittelt wurde. Die Indol-Derivate I und II wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

Die substituierten Indol-Derivate der allgemeinen Formeln I und II stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

Die Verbindungen der Formeln I und II können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden

Die vorliegenden Indol-Derivate der allgemeinen Formel I und II können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und

nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden Indol-Derivate I und II zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Indol-Derivate I und II bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis und auch zur Behandlung von Diabetes mellitus dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I und II.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolestearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich

und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiel A: Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

Eine 96well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0.05M NaHCO₃; pH 9.4) zu einer Konzentration von 50µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte werden über Nacht mit je 100µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200µl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0.05%Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50µl der Enzymreaktionslösung (5µl Reaktions-Puffer (1M Tris-HCl pH 8.0, 100mM MgCl₂, 10mM DTT,) 0.5µl PARP (c=0.22µg/µl), 4µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1mg/ml in Wasser), 40.5µl H₂O) mit 10µl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40µl einer Substratlösung (4µl Reaktion-Puffer (s.o.), 8µl NAD-Lösung (100µM in H₂O), 28µl H₂O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper inkubiert. Als Antikörper wurden ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern „10H“ (Kawamitsu H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777) verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso verwendet werden.

Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1%BSA in PBS; 0.05%Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundärem Antikörper. Hier wurden für den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10.000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100µl/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion wird durch Zugabe von 100µl 2M H₂SO₄ gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 nm gegen 620nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstrumente, Österreich). Der IC₅₀-Wert eines zu messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitorkonzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt.

Folgende erfindungsgemäße Verbindungen können nach den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden:

2-(4(4-n-Propyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
 2-(4(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4(4-n-Butyl-piperazin-1-yl)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-(2-N,N-Dimethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-(2-(4-Propyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-(2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-(2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-(2-(4-Acetamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-(2-(4-Benzamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-Homopiperazin-1-yl-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4(4-Methylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4(4-n-Butyl-homopiperazin-1-yl)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4(4-Ethylhomo-piperazin-1-yl)-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-Methoxy-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-Chlor-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-Amino-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-Methyl-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-Phenyl-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-Isopropyl-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-Fluor-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(4-Trifluormethyl-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(3-Methoxy-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(3-Chlor-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(3-Amino-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid
 2-(3-Methyl-phenyl)- 1H-indol-4-carboxamid

2-(3-Phenyl-phenyl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(3-Isopropyl-phenyl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(3-Fluor-phenyl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(3-Trifluormethyl-phenyl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-Piperidin-4-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-(1-Methyl-piperidin-4-yl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(1-*n*-Propyl-piperidin-4-yl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(1-*n*-Butyl-piperidin-4-yl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-Pyridin-4-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Pyridin-3-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Pyridin-2-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Thien-2-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Thien-3-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Indol-3-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Indol-5-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Indol-2-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Chinolin-3-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Chinolin-2-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Chinolin-4-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Isoschinolin-1-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Isoschinolin-3-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Chinoxalin-2-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Naphth-2-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-Naphth-1-yl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-(2(*N,N*-Dimethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(2(*N,N*-Diethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(3(*N,N*-Dimethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(3(*N,N*-Diethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-Cyclohexyl-1*H*-indol-4-carboxamid
2-(cis-4-Amino-cyclohex-1-yl)- 1*H*-indol-4-carboxamid
2-(4-Methoxy-cyclohex-1-yl)- 1*H*-indol-4-carboxamid

2-(4(4-*n*-Propyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4(4-*n*-Butyl-piperazin-1-yl)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-(2-*N,N*-Dimethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-(2-(4-Propyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-(2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-(2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-(2-(4-Acetamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-(2-(4-Benzamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-Homopiperazin-1-yl-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4(4-Methylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4(4-*n*-Butyl-homopiperazin-1-yl)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4(4-Ethylhomo-piperazin-1-yl)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-Methoxy-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-Chlor-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid

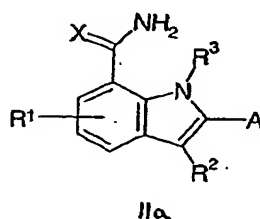
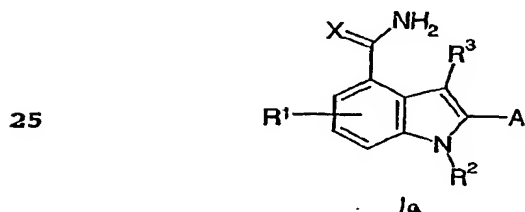
2-(4-Amino-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-Methyl-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-Phenyl-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-Isopropyl-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-Flour-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-Triflourmethyl-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(3-Methoxy-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(3-Chlor-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(3-Amino-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(3-Methyl-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(3-Phenyl-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(3-Isopropyl-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(3-Flour-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(3-Triflourmethyl-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-Piperidin-4-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-(1-Methyl-piperidin-4-yl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(1-n-Propyl-piperidin-4-yl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(1-n-Butyl-piperidin-4-yl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-Pyridin-4-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Pyridin-3-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Pyridin-2-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Thien-2-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Thien-3-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Indol-3-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Indol-5-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Indol-2-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Chinolin-3-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Chinolin-2-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Chinolin-4-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Isochinolin-1-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Isochinolin-3-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Chinoxalin-2-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Naphth-2-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-Naphth-1-yl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(3(N,N-Dimethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-Cyclohexyl-1*H*-indol-7-carboxamid
2-(cis-4-Amino-cyclohex-1-yl)- 1*H*-indol-7-carboxamid
2-(4-Methoxy-cyclohex-1-yl)- 1*H*-indol-7-carboxamid

5

10

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ^(auch) substituierte Indol-
 20 Derivate der allgemeinen Formel Ia und IIa



worin

30

X. S, O und N sein kann und

35 R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

40 R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl und

45 R³ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl und CONH₂, wobei jedes Kohlenstoff-Atom der Alkylketten noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl, NR¹¹R¹², COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, und

- A einen ungesättigten, gesättigten mono-, bi- oder tri-
cyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen wie zum
Beispiel Phenyl, Naphthalin, Tetrahydronaphthalin, Indan,
Fluoren, Carbazol, Cyclohexan, einen ungesättigten, gesättig-
5 ten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen
Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoff-
atomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen
wie zum Beispiel Pyridin, Thiophen, Chinolin, Chinoxalin,
Furan, Imidazol, Pyrrol, Indol, Benzimidazol, Pyrimidin,
10 Pyrazin, Benzofuran, Benzothiophen, Thiophen, Chinazolin und
Isoxazol bedeuten kann, die jeweils noch mit einem Rest R^4
und maximal 3 Resten R^5 substituiert sein können, und

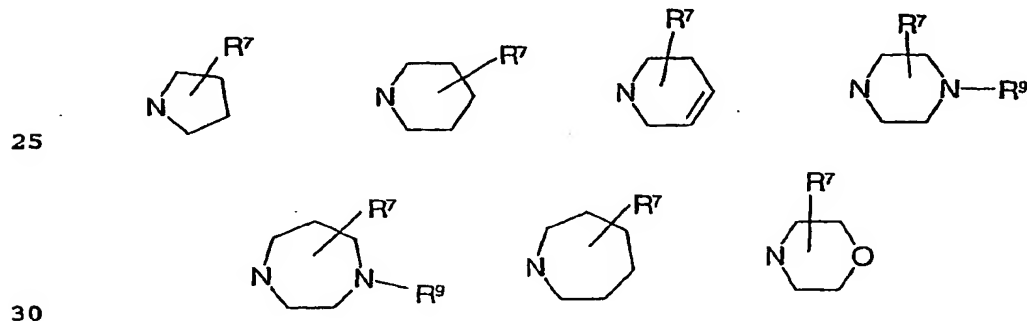
R^4 Wasserstoff und $-(D)_p-(E)_s-(F)_q-G$ bedeutet, wobei

15

D S, NR^{43} und O

E Phenyl und s 0 und 1 und

20 G $NR^{41}R^{42}$ und



bedeutet und

p 0 und 1 bedeuten kann und

35

F eine Kohlenstoffkette von 1 bis 8-C-Atome sein kann und

q 0 und 1 sein kann und

40 R^{41} Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl, der noch maximal zwei Reste
 R^6 tragen kann, und $(CH_2)_x-H$ und

R^{42} Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, $-CO-R^8$, SO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ und
 $-(C=N)-NHR^8$ und

45

R^{43} Wasserstoff und C_1-C_4 -Alkyl und

- r 1, 2, 3, 4 und
- H NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, 5 Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und
- 10 R⁵ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl
- 15 R⁶ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl
- 20 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und ein Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, wie Pyrrolidin, Piperidin usw., und
- R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 25 R⁸ C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- 30 R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein kann, und
- 35 R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und sein kann,

wobei die Verbindungen 4-Carboxamido-2-(1-ethylpiperidin-4-yl)-1H-indol und 4-Carboxamido-2-(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol ausgenommen sind,

40

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel Ia und IIa, wobei

X O darstellt und

R¹ Wasserstoff ist und

alle anderen Variablen die obige Bedeutung haben.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel Ia und IIa, wobei

X O darstellt und

R¹ Wasserstoff ist und

A Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, die noch mit einem R⁴ oder maximal 2 R⁵ substituiert sein können, und

alle anderen Variablen die obige Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel Ia und IIa, wobei

X O darstellt und

R¹ Wasserstoff ist und

A Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, die noch mit einem R⁴ oder maximal 2 R⁵ substituiert sein können, und

R⁴ -D_{0,1}-F_{0,1}-G bedeutet und

D O und NR⁴³, wobei R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl und

F C₂-C₄-Alkyl und

G die Bedeutung wie oben hat und

R⁵ die Bedeutung wie oben hat.

5

10

15

20

25

Ebenfalls wird die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia und IIa zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen beansprucht, wobei R¹, R², R³ und X die gleiche Bedeutung wie oben hat und A Wasserstoff und eine Alkylkette C₁-C₆ darstellen kann.

Die Verbindungen der Formel Ia, IIa können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel Ia oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel Ia, IIa mesomere oder tautomere Verbindungen.

45

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch ver-
träglichen Salze der Verbindungen Ia, Ib, die sich durch Umsatz von
Verbindungen Ia, Ib mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten
lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fort-
5 schritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag,
Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salz-
säure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure,
Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumar-
säure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid
10 und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die *in vivo*
in Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, Ib metabolisiert werden.
Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren,
15 Ester und andere.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Indol-Derivate Ia, Ib, Iv kann
auf verschiedenen Wegen erfolgen. Die möglichen Synthesemethoden
orientieren sich an den oben aufgeführten Literaturstellen.
20 Schema 2 soll die dabei verfolgte Synthesestrategie veran-
schaulichen.

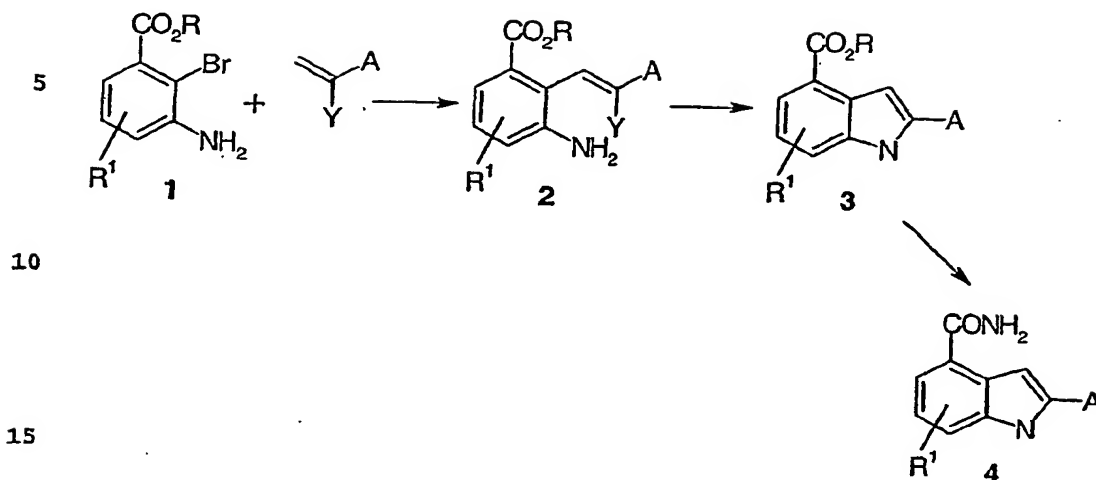
Ester 1 wird in einer Palladiumkatalysierten Reaktion mit einem
Styrolderivat umgesetzt. Für $Y = NR_2$ erfolgt der Ringschluß zum
25 Indol 3 unter wäßrig/sauren Bedingungen. Für $Y = H$ erfolgt der
Ringschluß nach N Tosylierung durch Palladium-Katalyse. Das Indol
3 wird durch basische Abspaltung der N-Tosylgruppe erhalten.
Der Ester wird mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln, wie die
Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei
30 erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80 bis 130°C, umgesetzt. Das
dabei anfallende Hydrazid wird anschließend unter reduktiven
Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß,
zum Amid 4 reduziert.

35

40

45

Schema 2



35 Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten Indol-Derivate Ia, IIa stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

Die inhibitorische Wirkung der substituierten Indol-Derivate I-IV
40 wurde mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt, wobei als Wirkmaßstab ein K_i -Wert ermittelt wurde. Die Indol-Derivate Ia, IIa wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

45

Die substituierten Indol-Derivate der allgemeinen Formeln I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

Die Verbindungen der Formeln Ia, IIa können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

Die vorliegenden Indol-Derivate der allgemeinen Formel Ia, IIa können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, IIa zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden Indol-Derivate Ia, IIa zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Indol-Derivate Ia, IIa bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis und auch zur Behandlung von Diabetes mellitus dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen Ia, IIa

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 5 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder 10 mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff 15 die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykostearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, 20 Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes 25 Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe 30 sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen 35 und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intra- 40 peritoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiel A: Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

- Eine 96well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen
- 5 (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0,05 M NaHCO₃; pH 9,4) zu einer Konzentration von 50 µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte werden über Nacht mit je 100 µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen
- 10 Wells mit 200 µl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50 µl der Enzymreaktionslösung (5 µl Reaktions-Puffer (1M Tris-HCl pH 8,0,
- 15 100 mM MgCl₂, 10 mM DTT,) 0,5 µl PARP (c = 0,22 µg/µl), 4 µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml in Wasser), 40,5 µl H₂O) mit 10 µl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 µl einer Substratlösung (4 µl Reaktion-Puffer (s.o.), 8 µl NAD-Lösung (100 µM in H₂O),
- 20 28 µl H₂O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper inkubiert. Als Antikörper wurden ein
- 25 monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Kawamatsu H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777) verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso verwendet werden.
- 30
- Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1 % BSA in PBS; 0,05 % Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundärem Antikörper. Hier wurden
- 35 für den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion
- 40 unter Verwendung von 100 µl/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion wird durch Zugabe von 100 µl 2M H₂SO₄ gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 nm gegen 620 nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich). Der IC₅₀-Wert
- 45 eines zu messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitorkonzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt.

Folgende erfindungsgemäße Verbindungen können nach den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden:

- 2-(4(4-n-Propyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
5 2-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4(4-n-Butyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
10 2-(4-(2-N,N-Dimethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)-1H-indol-4-carbox-
amid
2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
15 2-(4-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-1H-indol-
4-carboxamid
2-(4-(2-(4-Propyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-1H-indol-
4-carboxamid
2-(4-(2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-1H-indol-
20 4-carboxamid
2-(4-(2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-1H-indol-
4-carboxamid
2-(4-(2-(4-Acetamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-1H-
indol-4-carboxamid
25 2-(4-(2-(4-Benzamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-1H-
indol-4-carboxamid
2-(4-Homopiperazin-1-yl-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4(4-Methylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
30 2-(4-(4-n-Butyl-homopiperazin-1-yl)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4(4-Ethylhomo-piperazin-1-yl)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4-Methoxy-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4-Chlor-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4-Amino-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
35 2-(4-Methyl-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4-Phenyl-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4-Isopropyl-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4-Flour-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4-Triflourmethyl-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
40 2-(3-Methoxy-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(3-Chlor-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(3-Amino-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(3-Methyl-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(3-Phenyl-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
45 2-(3-Isopropyl-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(3-Flour-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(3-Triflourmethyl-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid

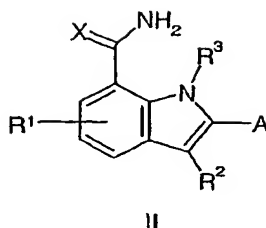
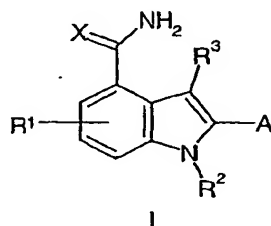
- 2-Piperidin-4-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(1-n-Propyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-4-carboxamid
5 2-(1-n-Butyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-4-carboxamid
2-Pyridin-4-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-Pyridin-3-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-Pyridin-2-yl-1H-indol-4-carboxamid
10 2-Thien-2-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-Thien-3-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-Indol-3-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-Indol-5-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-Indol-2-yl-1H-indol-4-carboxamid
15 2-Chinolin-3-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-Chinolin-2-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-Chinolin-4-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-Isochinolin-1-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-Isochinolin-3-yl-1H-indol-4-carboxamid
20 2-Chinoxalin-2-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-Naphth-2-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-Naphth-1-yl-1H-indol-4-carboxamid
2-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-1H-indol-4-carbox-
amid
25 2-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-1H-indol-4-carbox-
amid
2-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(3(N,N-Dimethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-1H-indol-4-
30 carboxamid
2-(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-1H-indol-4-
carboxamid
2-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-1H-indol-4-carbox-
35 amid
2-Cyclohexyl-1H-indol-4-carboxamid
2-(cis-4-Amino-cyclohex-1-yl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4-Methoxy-cyclohex-1-yl)-1H-indol-4-carboxamid
2-(4(4-n-Propyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-
40 azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino-
[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-(4(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-
azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
45 2-(4(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-
azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

- 2-(4-(4-n-Butyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 5 2-(4-(2-N,N-Dimethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 10 2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(4-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 15 2-(4-(2-(4-Propyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(4-(2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(4-(2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 20 2-(4-(2-(4-Acetamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(4-(2-(4-Benzamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 25 2-(4-Homopiperazin-1-yl-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(4-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(4-(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 30 2-(4-(4-n-Butyl-homopiperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(4-(4-Ethylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 35 2-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(1-n-Propyl-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 40 2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 2-(1-n-Butyl-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
- 45 2-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

- 2-Pyridin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-Pyridin-3-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
5 2-Pyridin-2-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-Thien-2-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-Thien-3-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-Indol-3-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
10 2-Indol-5-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-Indol-2-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-Chinolin-3-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-Chinolin-2-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
15 2-Chinolin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-Isochinolin-1-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
20 2-Isochinolin-3-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-Chinoxalin-2-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-Naphth-2-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
25 2-Naphth-1-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
30 2-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-(3(N,N-Dimethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
35 2-(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
40 2-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-Cyclohexyl-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
2-(cis-4-Amino-cyclohex-1-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on
45 2-(4-Methoxy-cyclohex-1-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I und II



worin

X S, O und NH sein kann und

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl und

R³ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl und CONH₂, wobei jedes Kohlenstoff-Atom der Alkylketten noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl, NR¹¹R¹², COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, und

A einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem Rest R⁴ und maximal 3 Resten R⁵ substituiert sein können, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-gruppen tragen können, und

R⁴ Wasserstoff und -(D)_p-(E)_s-(F¹)_q-G¹-(F²)_r-G²-G³ bedeutet, wobei wenn A Phenyl und p=1, s=0, dann ist D nicht NR⁴³ und R⁵ nicht NR¹¹R¹² und wenn A Phenyl und p,s = 0, dann ist G² eine Bindung und R⁵ nicht NR¹¹R¹², und

D S, NR⁴³ und O

E Phenyl ,



-SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -CONH-, -NHSO₂-, -NHCOCH₂X₄, und

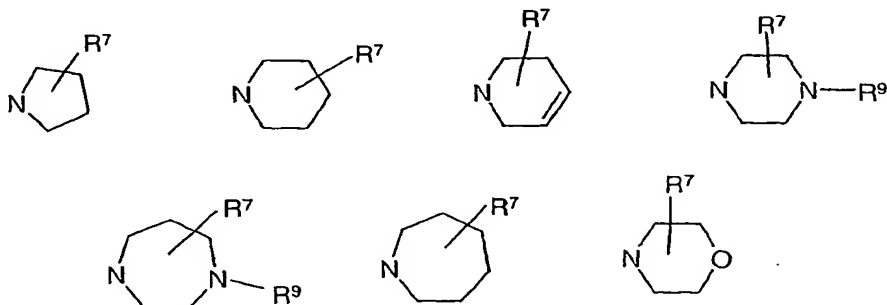
X⁴ S, O oder NH bedeuten kann, und

F¹ eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8-C-Atome sein kann und

F² unabhängig von F¹ die gleiche Bedeutung wie F¹ besitzt,

G¹ eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefelatome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, und

G² NR⁴¹R⁴² und



oder eine Bindung bedeutet und

G³ einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3

unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefelatome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder Wasserstoff bedeutet, und

- p 0 und 1 bedeuten kann und
- s 0 und 1 und
- q 0 und 1 sein kann und
- r 0 und 1 sein kann und
- R^{41} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, wobei jedes Kohlenstoffatom noch bis zu zwei Reste R^6 tragen kann, Phenyl, der noch maximal zwei Reste R^6 tragen kann, und $(CH_2)_t$ -K und
- R^{42} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, $-CO-R^8$, $-CO_2-R^8$, SO_2NH_2 , SO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ und $-(C=N)-NHR^8$ und
- R^{43} Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl und
- t 1,2,3,4 und
- K $NR^{11}R^{12}$, NR^{11} - C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und
- R^5 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, COR^8 , C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, Phenyl, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, CO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl, O - C_1 - C_4 -Alkyl, S - C_1 - C_4 -Alkyl, wobei jedes C-Atom der Alkylketten bis zu zwei Reste R^6 tragen kann und die Alkylketten auch ungesättigt sein können, und
- R^6 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, O - C_1 - C_4 -Alkyl
- R^7 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R^{71} substituiert sein kann, und ein Amin $NR^{11}R^{12}$ oder ein zyklisches gesättigtes Amin

mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann,

wobei die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ in K, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie R¹, und

R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und

R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, COR⁸, CO₂-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, SO₂-Phenyl, und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein können, und

R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, sein kann,

wobei die Verbindungen 4-Carboxamido-2-(1-ethylpiperidin-4-yl)-1H-indol und 4-Carboxamido-2-(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol ausgenommen sind,

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

2. Verbindungen der Formel I und II nach Anspruch 1, wobei

X O darstellt und

R¹ Wasserstoff ist und

alle anderen Variablen die obige Bedeutung haben.

3. Verbindungen der Formel I und II nach Anspruch 1, wobei
- X O darstellt und
- R¹ Wasserstoff ist und
- A Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, die noch mit einem R⁴ oder maximal 2 R⁵ substituiert sein können, und
- alle anderen Variablen die Beutung wie im Anspruch 1 haben.
4. Verbindungen der Formel I und II nach Anspruch 1, wobei
- X O darstellt und
- R¹ Wasserstoff ist und
- A Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, die noch mit einem R⁴ oder maximal 2 R⁵ substituiert sein können, und
- R⁴ -D_p-F_{0,1}-G²-G³ mit G³ gleich Wasserstoff bedeutet, wobei wenn A Phenyl und p=1, dann ist D nicht NR⁴³ und R⁵ nicht NR¹¹R¹² und wenn A Phenyl und p = 0, dann ist G² eine Bindung und R⁵ nicht NR¹¹R¹² und
- D O und NR⁴³, wobei R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl und
- F C₂-C₄-Alkyl und
- G² die Bedeutung wie oben hat und
- R⁵ die Bedeutung wie oben hat.
5. Ebenfalls wird die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und II zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen beansprucht, wobei R¹, R², R³ und X die

gleiche Bedeutung wie oben hat und B Wasserstoff und eine Alkylkette C_1-C_6 darstellen kann.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I und II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
7. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
8. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
9. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
10. Verwendung von Verbindungen der Formel I und II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
11. Verwendung von Verbindungen der Formel I und II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen.
12. Verwendung von Verbindungen der Formel I und II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
13. Verwendung von Verbindungen der Formel I und II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
14. Verwendung von Verbindungen der Formel I und II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum

Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.

15. Verwendung von Verbindungen der Formel I und II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I und II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
17. Verwendung von Verbindungen der Formel I und II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I und II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis und des septischen Schocks.
19. Verwendung von Verbindungen der Formel I und II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.
20. Verwendung von Verbindungen der Formel I und II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ... lonal Application No

PCT/EP 01/05278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/12 A61K31/404 A61P9/10 C07D209/14 C07D209/10
 C07D209/08 C07D401/04 C07D409/04 C07D403/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal, BIOSIS, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN273932 XP002178462 abstract & BROWN ET AL: J.CHEM.SOC, vol. 1843, 1958, page 1849	1
A	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13 February 1997 (1997-02-13) claims examples --- -/--	1,5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 2001

Date of mailing of the international search report

12/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ☐ National Application No

PCT/EP 01/05278

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 00 29384 A (BASF AG ;HOEGER THOMAS (DE); KOCK MICHAEL (DE); LUBISCH WILFRIED () 25 May 2000 (2000-05-25) the whole document -----	1,5
E	EP 1 127 874 A (BASF AG) 29 August 2001 (2001-08-29) Verbindung 7, Seite 11 -----	1
A	WO 98 06703 A (CONNOR DAVID THOMAS ;WARNER LAMBERT CO (US); GLASE SHELLY ANN (US)) 19 February 1998 (1998-02-19) claims -----	1

Continued from field I.2

Claim nos.: 1-20 (in part)

Patent claim nos. 1-20 relate to compounds characterised by a desirable property or characteristic, namely the ability to act as a "prodrug".

The patent claims therefore cover all compounds etc having this property or characteristic, while the patent application only supports a limited number of such compounds etc in the description, within the meaning of PCT Art. 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support or the patent application lacks the required disclosure to the extent that a meaningful search covering the entire scope of protection sought seems impossible. Notwithstanding this, the patent claims also lack the clarity required in PCT Art. 6 since they attempt to define the compounds by the desired result, respectively. This lack of clarity is also such that a meaningful search covering the entire scope of protection sought is impossible. The search was therefore restricted to those parts of the patent claims that appear to be clear, supported or disclosed within the above meaning, i.e. the structures which fall under formulae I and II. Consequently, the compounds (from page 26, line 39 to page 27, line 46) of the description were not searched either since they do not fall under the structural definitions of formulae I and II.

The applicant is advised that patent claims relating to inventions for which no international search has been produced cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in the course of the PCT Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/05278

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9704771	A	13-02-1997	AP 866 A	17-08-2000
			AU 714873 B2	13-01-2000
			AU 6624096 A	26-02-1997
			BR 9610051 A	21-12-1999
			CA 2225465 A1	13-02-1997
			CN 1195985 A	14-10-1998
			CZ 9800303 A3	17-06-1998
			EA 980184 A1	29-10-1998
			EP 0841924 A1	20-05-1998
			WO 9704771 A1	13-02-1997
			HU 9901092 A2	28-07-1999
			JP 11510154 T	07-09-1999
			NO 980414 A	02-04-1998
			PL 324869 A1	22-06-1998
			SK 13598 A3	03-06-1998
			TR 9800127 T1	21-04-1998
			US 6100283 A	08-08-2000
WO 0029384	A	25-05-2000	AU 1379800 A	05-06-2000
			BR 9915381 A	14-08-2001
			WO 0029384 A1	25-05-2000
			EP 1131301 A1	12-09-2001
			NO 20012419 A	12-07-2001
EP 1127874	A	29-08-2001	DE 10009000 A1	30-08-2001
			EP 1127874 A2	29-08-2001
WO 9806703	A	19-02-1998	AU 4054197 A	06-03-1998
			EP 0927167 A1	07-07-1999
			JP 2000516611 T	12-12-2000
			WO 9806703 A1	19-02-1998
			US 6184235 B1	06-02-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05278

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	C07D209/12	A61K31/404	A61P9/10	C07D209/14	C07D209/10
	C07D209/08	C07D401/04	C07D409/04	C07D403/04	
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RECHERCHIERTE GEBIETE					
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)					
IPK 7 C07D A61K A61P					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)					
CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal, BIOSIS, BEILSTEIN Data					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN273932 XP002178462 Zusammenfassung & BROWN ET AL: J.CHEM.SOC, Bd. 1843, 1958, Seite 1849 ---				1
A	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13. Februar 1997 (1997-02-13) Ansprüche Beispiele --- -/--				1,5
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen					
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie					
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Absenddatum des internationalen Recherchenberichts		
27. September 2001			12/10/2001		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Bediensteter Stix-Malaun, E		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int ionales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05278

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 00 29384 A (BASF AG ;HOEGER THOMAS (DE); KOCK MICHAEL (DE); LUBISCH WILFRIED () 25. Mai 2000 (2000-05-25) das ganze Dokument ----	1,5
E	EP 1 127 874 A (BASF AG) 29. August 2001 (2001-08-29) Verbindung 7, Seite 11 ----	1
A	WO 98 06703 A (CONNOR DAVID THOMAS ;WARNER LAMBERT CO (US); GLASE SHELLY ANN (US)) 19. Februar 1998 (1998-02-19) Ansprüche -----	1

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-20(teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1-20 beziehen sich auf Verbindungen, charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich als "prodrug" zu agieren.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindungen etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindungen über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Strukturen, die unter die Formeln I und II fallen.

Somit wurden auch nicht die Verbindungen (ab S. 26, Z.39-S.28,Z.46) der Beschreibung recherchiert, da sie nicht unter die strukturellen Definitionen der Formeln I und II, wie beansprucht, fallen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. ☐ ales Aktenzeichen
PCT/EP 01/05278

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9704771	A	13-02-1997	AP 866 A	17-08-2000
			AU 714873 B2	13-01-2000
			AU 6624096 A	26-02-1997
			BR 9610051 A	21-12-1999
			CA 2225465 A1	13-02-1997
			CN 1195985 A	14-10-1998
			CZ 9800303 A3	17-06-1998
			EA 980184 A1	29-10-1998
			EP 0841924 A1	20-05-1998
			WO 9704771 A1	13-02-1997
			HU 9901092 A2	28-07-1999
			JP 11510154 T	07-09-1999
			NO 980414 A	02-04-1998
			PL 324869 A1	22-06-1998
			SK 13598 A3	03-06-1998
			TR 9800127 T1	21-04-1998
			US 6100283 A	08-08-2000
WO 0029384	A	25-05-2000	AU 1379800 A	05-06-2000
			BR 9915381 A	14-08-2001
			WO 0029384 A1	25-05-2000
			EP 1131301 A1	12-09-2001
			NO 20012419 A	12-07-2001
EP 1127874	A	29-08-2001	DE 10009000 A1	30-08-2001
			EP 1127874 A2	29-08-2001
WO 9806703	A	19-02-1998	AU 4054197 A	06-03-1998
			EP 0927167 A1	07-07-1999
			JP 2000516611 T	12-12-2000
			WO 9806703 A1	19-02-1998
			US 6184235 B1	06-02-2001